

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA.

“DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE KLEBSIELLA PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA (KPC) EN PACIENTES INGRESADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS CON EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONIA NOSOCOMIAL DESDE EL 1 DE DICIEMBRE DEL 2013 HASTA 1 DE JULIO DEL 2014.”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MEDICA – CIRUJANA



AUTOR: De la Torre Ordoñez, María Isabel

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Carlos Proaño

DIRECTOR METODOLOGICO: MSc. Cesar Yumiseva

LUGAR: HOSPITAL MILITAR DE LAS FUERZAS ARMADAS HE-1

QUITO 2015

DEDICATORIA

A mis padres Silvia y Patricio, por su gran esfuerzo y apoyo, porque a pesar de mis tropiezos siempre estuvieron a mi lado, brindándome su amor incondicional, para que pueda cumplir con mi meta.

A mi hermano Andrés, por haberme llenado siempre de ánimo para seguir adelante, por darme fuerza en los momentos que más los necesitaba, en momentos importantes en donde quería darme por vencida.

A mis abuelitos, Carlos e Inés, quienes siempre han estado a mi lado, dándome el ejemplo de unión, amor y perseverancia.

A Fernando, el compañero de mi vida, por alentarme a cada día seguir adelante, por darme su apoyo y amor incondicional, por haber estado junto a mí en los momentos más difíciles que uno atraviesa al final de la carrera.

A toda mi familia, porque nunca me dejaron sola, y me enseñaron lo importante que es llegar a la meta, no importa el tiempo, lo que importa es no desfallecer en el camino y llegar.

Isabel

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, no solo por el esfuerzo económico, sino por todo su apoyo en cada paso y tropiezo que di a lo largo de mi carrera.

A mi hermano por haberme dado fuerza y valor en cada momento para no darme por vencida jamás.

A mis profesores, que dejaron en mí muchas enseñanzas no solo con respecto a la Medicina, sino de la vida diaria.

A toda mi familia, quienes me demuestran siempre que la unión es lo que nos hace fuertes.

A mi Universidad, por haberme acogido todos estos años y haberme permitido estudiar esta noble carrera.

Isabel De la Torre

Tabla de contenido

RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. JUSTIFICACION:.....	3
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.3. OBJETIVO GENERAL:	5
1.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	5
1.5. HIPÓTESIS:.....	6
1.6. DISEÑO DEL ESTUDIO	6
1.7. UNIVERSO Y MUESTRA.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	16
3.2. ASPECTOS BIOETICOS:	17
3.2 Análisis estadísticos	17
RESULTADOS.....	18
4.1. Resultados generales	18
4.2. Agentes causales.....	19
4.3. Pacientes y Gérmenes Causales	20
4.4. Rangos de edad por paciente que contrajeron KPC.	22
4.5. Infección de pacientes por KPC según su género	24
4.6. Hospitalización de pacientes en Medicina Interna	24
4.7. Uso previo de antibióticos en pacientes con KPC positivo.	25
4.8. Determinación de Correlaciones	26
4.9. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:	30

DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	36
ANEXOS:.....	38
Anexo 1	39
Anexo 2	39
Anexo 3:.....	40
Anexo 4	42
Bibliografía.....	48

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de infecciones intrahospitalarias por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, se ha incrementado en la población hospitalizada lo cual constituye un problema de gran magnitud por su alta morbilidad y mortalidad.

Objetivo: Determinar por primera vez la presencia de *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC), en pacientes con neumonía nosocomial en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas HE-1 desde Diciembre del 2013 hasta Julio del 2014.

Metodología: Este es un estudio prospectivo - descriptivo durante el período comprendido entre los meses de Diciembre del 2013 a Julio del 2014. Se analizó a los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de las Fuerzas Armadas HE-1, de los cuales se seleccionó a los pacientes que contrajeron Neumonía Nosocomial (NN) y que posteriormente fueron diagnosticados de infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Resultados: Se confirmó la presencia de un brote de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos tipo KPC3, en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas de Quito HE-1. Mediante el análisis se demostró factores de riesgo asociados: El uso previo de antibióticos,

particularmente Carbapenémicos, el tiempo de estancia hospitalaria total antes del aislamiento y las múltiples co-morbilidades de los pacientes al momento de su ingreso. La mortalidad atribuible fue del 66.6%.

Conclusiones:

Los primeros aislamientos de KPC se iniciaron en Diciembre del año 2013.

1. El número de cultivos positivos se incrementan a partir del mes de enero del 2014, por la influencia de factores de riesgo, como el uso previo de antibióticos.
2. La afectación global de ataque del total de 461 pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del hospital mencionado durante el tiempo determinado fue la siguiente: Trece (13) pacientes presentaron Neumonía Nosocomial; de estos, nueve (9) pacientes fueron co-infectados con KPC.
3. En el estudio de los nueve (9) pacientes seleccionados, en los que el aislamiento de KPC fue positivo, cinco (5) de ellos fallecieron.

Palabras claves: *Klebsiella pneumoniae*, farmacorresistencia microbiana, factores de resistencia, Estudios de casos y controles, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of intrahospital bacteria producing nosocomial infections caused by *carbapenemase* resistant *Klebsiella pneumoniae* has increased significantly in the hospitalized population and it becomes a serious problem due to its high morbidity and mortality rates.

Objective: To determine the presence of *carbapenemase* producing *Klebsiella* (KPC), for the first time in patients previously diagnosed with Nosocomial Pneumonia, at the “HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FF.AA HE-1” from December 2013 to July 2014.

Methodology: This is a prospective-descriptive study carried out from December 2013 to July 2014.

All patients admitted to the Internal Medicine Service between December 2013 to July 2014 were analyzed. The selected patients for this study were those diagnosed with Nosocomial Pneumonia who were later also diagnosed with infection or colonization due to *carbapenemase* resistant *Klebsiella pneumoniae*.

Results: An infectious outbreak presence due to KPC3 *carbapenemase* resistant *Klebsiella pneumoniae* was confirmed at the named hospital.

The analysis demonstrated some risk factors associated with it: First, prior antibiotic use, specifically carbapenems; second, total length of stay at the hospital prior to patient isolation; finally, patient multiple co-morbidities at time of hospital admission. Attributed mortality was 66.6%

Conclusions:

The first KPC isolation cases started in December 2013.

1. The number of blood-positive-cultures increased from January 2014 due to the influence of risk factors such as prior antibiotic use.
2. The global attack from the total number of patients admitted in the Internal Medicine Service of mentioned hospital in the stated period of time (461) was the following: from the investigated cases, thirteen (13) patients got Nosocomial Pneumonia, from which nine (9) were co-infected with KPC and;
3. From the study of the nine selected patients, where KPC isolation was positive, five (5) patients died.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, drug resistance, microbial resistance factors, case-control studies, risk factors.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana por *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasa, es un fenómeno creciente que se ha extendido mundialmente, desde su aparición en 1996 en Carolina del Norte y su diseminación hacia otros estados de los Estados Unidos, ha sido reportada originando brote en Israel, Grecia, China y Francia. En América Latina se han reportado brotes en Argentina, Brasil, Uruguay y Colombia. (MIRANDA, 2011)

La Carbapenemasa KPC originalmente descrita en *Klebsiella pneumoniae*, también se ha encontrado en otras especies como *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcesens* y *pseudomonas*.

Las Carbapenemasas son enzimas de la familia de las β -lactamasas que, al ser producidas por las bacterias, confieren resistencia clínicamente significativa a antibióticos carbapenémicos (Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem), los mismos que constituyen con frecuencia el último refugio para tratar infecciones producidas por β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) u organismos de la familia Enterobacteriaceae productoras de AmpC (adenosin monofosfato cíclico) mediada por plásmidos (pAmpC).

Estos patógenos son frecuentemente co-resistentes a quinolonas, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol y otras clases de antimicrobianos.

Estos β -lactámicos son cruciales para el manejo de infecciones severas asociadas al cuidado de la salud.

Los carbapenemasas son a la fecha los β -lactámicos con el espectro de actividad más amplio. Por esta razón, estas moléculas son de primera importancia en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias, principalmente de aquellas causadas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Esto es particularmente cierto en los países latinoamericanos, en donde las *Klebsiella pneumoniae* son productoras de BLEE hasta en un 34,6%.

A estas enzimas se las ha dividido en diferentes clases, de las cuales los dos tipos principales son:

1. Las Metalobetalactamasas (Clase B de Ambler): que predominan en Bacilos Gram negativos no fermentadores como las *Pseudomonas*, y el *Acinetobacter*.
2. Las Serinocarbapenemasas (Clase A de Ambler): que predominan en Enterobacterias.

Las Serinocarbapenemasas son comparables a las β -lactactamasas de Espectro Extendido (BLEE), pero se diferencian de estas últimas en que su espectro se extiende a los carbapenemes, afectando a la totalidad de los antibióticos de la familia de los β -lactámicos.

Durante los últimos años se ha presentado una preocupación mundial debido a la presencia de microorganismos Gram negativos multiresistentes. Las infecciones por estos microorganismos son muy prevalentes en pacientes hospitalizados, especialmente en las unidades de Cuidado Intensivo (UCI) y Medicina Interna, las cuales tienen altas tasas de morbi-mortalidad y en la actualidad la multiresistencia representa un reto terapéutico que deja pocas posibilidades para el tratamiento de estas infecciones. (MIRANDA, 2011)

Las bacterias Gram negativas utilizan múltiples mecanismos de resistencia en forma simultánea, por lo que se hace cada vez más difícil desarrollar antibióticos que logren llegar al sitio de acción. Ante esta limitación, cada vez es más importante la prevención de infecciones por bacterias Gram negativas.

Sin embargo, la *K. pneumoniae* ha cobrado gran importancia debido a su incremento desproporcionado como agente causal de ese tipo de infecciones de difícil tratamiento, con afectación muy variada: tracto urinario, pulmones, tejidos blandos, área quirúrgica, y sepsis. Existe un claro aumento de la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, lo que explica además estancias hospitalarias prolongadas y una elevada tasa de mortalidad. (Juan Carlos Cataño Correa, Lina María Echeverri Toro, 2011)

1.1. JUSTIFICACION:

Estudio prospectivo: La infección por una bacteria Gram negativa con por lo menos resistencia a una familia de medicamentos antibióticos en los primeros

días de estancia hospitalaria, se convierte en un factor predictor, independiente para el incremento de los costos intrahospitalarios en porcentajes significativos. La presencia de infección por gérmenes Gram negativos multiresistentes se relaciona con incremento de costos convirtiéndose, en un predictor independiente de mortalidad.

El Sistema de vigilancia INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium), ha permitido demostrar incrementos significativos en la mortalidad y estancias asociadas a infección intrahospitalaria.

Debido a la poca información en nuestro país y además al número creciente de aislamientos de este tipo en nuestra institución durante el presente año, existe la necesidad de caracterizar la población de riesgo para poder tomar las medidas de contención apropiadas y evitar la diseminación en el entorno hospitalario, por cuanto son responsables de cuadros clínicos severos que pueden generar morbilidad importante ya que tenemos hoy en día limitadas herramientas terapéuticas.

El incremento de costos derivados de la atención de complicaciones infecciosas por gérmenes Gram negativos multidrogoresistentes ha sido motivo de creciente preocupación, Evans y cols, demostraron en un estudio tipo cohorte retrospectivo publicado en el año 2007, cómo la infección por un germen Gram negativo con por lo menos resistencia a una familia de medicamentos antibióticos en los primeros días de admisión hospitalaria, se convirtió en un factor predictor independiente para el incremento de costos

hasta en U\$11,075; IC 95%, U\$3,282–U\$20,099. En una revisión sistemática que incluyó 21 estudios clínicos controlados y un metaanálisis se logró demostrar que la presencia de infección en UCI por gérmenes Gram negativos multiresistentes se relaciona con incremento de la estancia hospitalaria (OR, 1.23) y de costos (OR, 1.25) en el análisis multivariado. (CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA, 2009-2010)

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los principales problemas son:

1. El incremento de casos documentados por *KPC*, junto con la falta de información que existe en nuestro país.
2. Los factores de riesgo como un factor importante en la predisposición de los pacientes internados a infectarse.

1.3. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la presencia de *Klebsiella* productora de carbapenemasa (KPC), por primera vez, en pacientes con neumonía nosocomial en el Hospital General de las Fuerzas Armadas HE-1 desde diciembre del 2013.

1.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar factores de riesgo (edad, comorbilidades, tiempo de hospitalización, uso previo de antibióticos), al contagio por KPC.
2. Determinar el tipo de cepa de KPC a través de cultivo de esputo.

1.5. HIPÓTESIS:

- Todos los pacientes con neumonía nosocomial presentan factores de riesgo para el contagio por KPC.
- El tratamiento fue eficaz en los pacientes que no han recibido antibioticoterapia previa y no son adultos mayores

1.6. DISEÑO DEL ESTUDIO

ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y PROSPECTIVO

1.7. UNIVERSO Y MUESTRA

Pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, colonizados o infectados por *Klebsiella* productora de Carbapenemasa tipo KPC.

El presente trabajo quiere investigar los casos que se identificaron como infectados por KPC, junto con los factores de riesgo que influenciaron para la emergencia de este tipo de microorganismos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas HE-1.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Las infecciones adquiridas en el hospital, también conocidas como infecciones intrahospitalarias o nosocomiales, han sido reconocidas como un problema de salud pública, al menos por tres razones: en primer lugar por el incremento de la morbilidad y la mortalidad que se produce en los pacientes hospitalizados; en segundo lugar, por el incremento de los costos en la atención, los cuales se derivan a su vez de la necesidad de acudir a la utilización de terapéuticas especiales y al incremento en la estancia hospitalaria; en tercer lugar, por el dcxdesarrollo de resistencia a los antimicrobianos.

Igualmente, el uso inadecuado de los antimicrobianos así como los avances científicos, particularmente de aquellos altamente invasivos, ya sea para fines diagnóstico o de tratamiento, han hecho que la incidencia y la prevalencia de las infecciones intrahospitalarias hayan alcanzado cifras muy importantes, que hacen de esta condición un riesgo complejo y difícil de administrar.

La resistencia bacteriana se ha convertido también en un problema importante a nivel mundial. Ha aumentado significativamente la prevalencia de infecciones en los últimos años. Entre ellas, las bacterias Gram negativas juegan un papel importante, ya que desarrollan fácilmente resistencia a múltiples antibióticos y son, además, una de las principales causas de infección intrahospitalaria.

El conocimiento de la epidemiología local y de los mecanismos de resistencia de las bacterias frente a los antibióticos comúnmente utilizados, permitirá una formulación racional de los mismos y una menor probabilidad de que la bacteria desarrolle uno o varios mecanismos de resistencia. Las bacterias Gram negativas utilizan múltiples mecanismos de manera simultánea por lo que se hace cada vez más difícil desarrollar medicamentos que logren llegar al sitio de acción.

2.1. Características generales del genero *Klebsiella*.

El género *Klebsiella* pertenece a la familia Enterobacteriaceae, se identifican por presentar morfología bacilar, de coloración Gram negativa. En su gran mayoría productoras de ureasa, que se caracterizan por la presencia de cápsula y la formación de colonias grandes y pegajosas cuando se siembran en medios sólidos. Algunas cepas presentan fimbrias y además se ha demostrado la producción de bacteriocinas. Se conocen dos especies: *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*.

La primera se divide en 3 subespecies: *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subespecie *ozaenae* y *K. pneumoniae* subespecie *rhinoescleromatis*.

2.2. *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*

La *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae* y *K. oxytoca* son las más frecuentes y difundidas en la naturaleza (agua, vegetales y alimentos). Se encuentran en las vías respiratorias superiores del 5-10% de personas

normales y se aíslan del 20% de esputo y también de heces, por lo que su hallazgo no es por sí solo evidencia de proceso infeccioso. Intervienen en procesos neumónicos, que a diferencia de la neumonía neumocócica, se caracterizan por presentar una clara tendencia a la necrosis, con formación de abscesos y elevada mortalidad. Es una bacteria ambiental que se encuentra en el agua, la tierra y en la superficie de algunas plantas. Este microorganismo expresa numerosos factores de patogenicidad, incluyendo múltiples adhesinas, polisacáridos capsulares, sideróforos y lipopolisacáridos para la evasión de las células inmunes del huésped. La patogenicidad de la *K. pneumoniae* puede atribuirse a la producción de una toxina termoestable, conocida como enterotoxina. En el laboratorio podemos encontrar las siguientes indicaciones: bacilos Gram negativos, aerobios o facultativos, que fermentan glucosa, crecen fácilmente en medios comúnmente usados en microbiología y son oxidasa negativos.

Las infecciones por *Klebsiella* se encuentran mucho más a menudo ahora que en el pasado. Esto puede deberse, probablemente por la resistencia a los antibióticos. Las especies de *Klebsiella* poseen plásmidos de resistencia (R-plásmidos) que confieren resistencia a antibióticos tales como la ampicilina y carbenicilina. Además, los R-plásmidos pueden transferirse a otras bacterias entéricas no necesariamente de la misma especie.

Este microorganismo recientemente ha surgido como uno de los microorganismos más resistentes en brotes localizados. Los aislamientos de esta especie han sido reportados como resistentes a casi todas las clases de

antibióticos mediante progresivas mutaciones en genes cromosomales y por la adquisición de genes a través de plásmidos o integrones.

2.3. CARBAPENEMICOS

Los β -lactámicos fueron de los primeros agentes antimicrobianos disponibles para la terapia de enfermedades infecciosas. Sin embargo con el paso del tiempo aparecieron fenómenos de resistencia en algunos microorganismos.

La necesidad médica por antimicrobianos con actividad de amplio espectro y acción bactericida permitió la aparición de antibióticos con propiedades de menor resistencia y una buena tolerabilidad.

Los Carbapenémicos son casi siempre utilizados en el tratamiento de infecciones por microorganismos multiresistentes, especialmente en cepas productoras de BLESS. Sin embargo, están apareciendo β -lactamasas capaces de hidrolizar los Carbapenemes, lo cual crea un dilema terapéutico.

Los Carbapenemes son sustancias de estructura β -lactámica que se caracterizan por tener condensado con el anillo principal β -lactámico otro no saturado de cinco átomos (doble enlace entre 2 y 3) y que en la posición 1 tiene un átomo de carbono.

Fueron descubiertos casi simultáneamente por investigadores de Beecham Research y Merck Sharp & Dohme. Los primeros identificaron tres compuestos, MM4550, MM13902 y MM17880, a partir de un cultivo de *Streptomyces olivaceus*; tales compuestos y sus derivados se llaman ácidos olivánicos.

Por otro lado, Merck Sharp & Dohme aisló la tienamicina, procedente de *Streptomyces cattleya*. (MIRANDA, 2011)

La tienamicina, a pesar de ser químicamente inestable, presentaba una inusual actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo aquellas productoras de β -lactamasas. Con la intención de obtener mayor estabilidad química fueron investigados derivados semisintéticos de la tienamicina y fue el N-formimidooiltienamicina (Imipenem) en el seleccionado para su desarrollo.

2.4. Clasificación de los Carbapenemes

Después de los estudios realizados por el laboratorio Merck Sharp & Dohme, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de los Carbapenemes, dado que no son compuestos homogéneos, tienen espectro antimicrobiano y características farmacocinéticas diferentes:

Grupo 1: Incluye Carbapenemes de amplio espectro, con limitada actividad contra bacilos Gram negativos no fermentadores, que están indicados principalmente en infecciones adquiridas en la comunidad. Ejemplo: Ertapenem.

Grupo 2: Incluye Carbapenemes de amplio espectro, activos contra bacilos Gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp), indicados principalmente en infecciones nosocomiales. Ejemplo: Imipenem/cilastatina y Meropenem.

Grupo 3: Incluye Carbapenems con actividad contra *Staphylococcus* spp resistente a la oxacilina (aún no licenciados). (MIRANDA, 2011)

2.5. Mecanismos de resistencia en bacilos Gram negativos

La resistencia múltiple en Gram negativos es producto de una combinación de mecanismos de resistencia, que se manifiestan como resistencia a una amplia gama de antibióticos. Los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en Gram negativos son: 1) modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas; 2) aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de las bombas de flujo, 3) disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa debido a la disminución en la expresión de porinas y 4) modificación o mutación del sitio blanco del antibiótico.

Usualmente, la resistencia a los carbapenémicos en bacterias Gram negativas ocurre por la combinación de dos o más mecanismos de resistencia y rara vez por la acción de un mecanismo único.

2.5.1. Modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis

mediada por enzimas: Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad. Las β -lactamasas son las más prevalentes. Son proteínas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico que poseen los antibióticos de esta familia. De igual forma, las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar

estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación.

2.5.2. Aumento de la expulsión del antibiótico mediada por la activación de bombas de flujo: Las bombas de flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, como los antibióticos. La expresión de estas bombas puede ser permanente (expresión constitutiva) o intermitente (expresión que puede inducirse) 28. Hasta el momento En Enterobacteriaceae no se ha reportado la participación de bombas de flujo en el desarrollo de resistencia a los carbapenem.

2.5.3. Disminución de la permeabilidad del antibiótico a través de la membrana externa: Las porinas son canales proteicos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que participan en el transporte de moléculas hidrofílicas desde el medio externo al espacio periplasmático. Los carbapenem llegan al espacio periplasmático pasando a través de porinas. Los genes que codifican las porinas pueden sufrir mutaciones y producir proteínas alteradas no funcionales o pueden disminuir su expresión.

2.5.4. Modificación del sitio blanco: El sitio blanco de los carbapenem, y de todos los betalactámicos, son las proteínas unidoras de penicilinas (PUP), macromoléculas que hacen parte de la membrana

citoplasmática y participan en la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas pueden sufrir modificaciones moleculares que disminuyen su afinidad por los betalactámicos, pero que no afectan su actividad funcional. Aunque la producción de proteínas unidoras de penicilinas con baja afinidad por los β -lactámicos no es un mecanismo de resistencia común entre los Gram negativos, el número de reportes se ha incrementado en los últimos años. (MIRANDA, 2011)

2.6. Carbapememasas KPC

Las carbapememasas representan la familia más versátil de β -lactamasas, estas enzimas tienen la habilidad de hidrolizar carbapenémicos y β -lactámicos de uso clínico. De acuerdo al mecanismo hidrolítico de su sitio activo, las carbapememasas se clasifican en dos grandes grupos: el primero son las carbapememasas que poseen serina; en este grupo encontramos las carbapememasas clases A y D; y en el segundo son las carbapememasas tipo metalobetalactamasas (MBL) las cuales necesitan átomos de zinc, como metal cofactor para su actividad enzimática, también son conocidas como carbapememasas clase B.

En la actualidad, las enzimas KPC son las carbapememasas de clase A más frecuentemente reportadas a nivel mundial. Aunque estas enzimas KPC se han detectado principalmente en *Klebsiella pneumoniae* también se pueden encontrar en diferentes géneros de la familia *enterobacteriaceae* y en *Pseudomonas aeruginosa*.

La rápida diseminación de la enzima KPC, puede atribuirse a la propagación de aislamientos portadores de esta enzima y/o a la presencia del gen bla KPC en elementos móviles como plásmidos y transposones, lo cual podría facilitar la transferencia de este gen a nivel intraespecie e interespecie 31,32 además se ha reportado que estos plásmidos pueden a su vez transportar otros mecanismos de resistencia como genes que codifican β -lactamasas de espectro extendido y determinantes de resistencia a aminoglucósidos y/o quinolonas. (MIRANDA, 2011)

2.7. Factores de riesgo asociados

Los factores de riesgo más relevantes identificados como predictores de colonización o infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos son el status funcional del individuo al momento del diagnóstico, el antecedente de uso de antibióticos, edad avanzada, y además su antecedente cercano de estancia en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)

Las medidas de intervención más importantes que han demostrado el control de brotes por este tipo de infecciones son: óptima adherencia en lavado de manos, medidas de aislamiento de los pacientes, control de uso de antimicrobianos en particular en UCI, y por último, la vigilancia con hisopados y cultivos rectales para identificar oportunamente a los pacientes colonizados y poder tomar las medidas de control de forma eficiente.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

LUGAR: Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar De Las Fuerzas Armadas HE-1.

Período de estudio: desde: 1 de diciembre del 2013 hasta: 1 de julio del 2014

Se registraron los aspectos clínico - epidemiológicos de pacientes con infección por KPN-KPC (desde diciembre del 2013). Se determinó la sensibilidad a los antimicrobianos mediante cultivo de esputo.

Durante el período del estudio, se seleccionó a los pacientes que presentaban neumonía nosocomial en el servicio de medicina interna, de los cuales se eligió a quienes presentaban sintomatología en donde la evolución no era favorable y por medio de cultivos, se determinó la presencia de *Klebsiella* productora de carbapenemasa tipo KPC.

Se confirmó su presencia por reacciones en la cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en ingles).

El aislamiento del germen se tomó de muestras de orina, esputo, y abscesos, los 9 casos salieron positivo para KPC.

3.2. ASPECTOS BIOETICOS:

Se dio conocimiento a los familiares de los pacientes padecieron la infección por KPC, de cada uno de los procedimientos que se iban a realizar en los mismos, para la determinación exacta de la bacteria.

En todo el desarrollo del estudio, se garantizó la privacidad de los sujetos implicados en esta investigación.

Los datos de esta investigación serán presentados como datos globales y nunca como datos individuales.

Se tomaron además las medidas para prevención de más contagios y diseminación de las infecciones por KPC (batas estériles, guantes, mascarillas, desinfectantes a la entrada de cada habitación)

El acceso a la información de las historias clínicas y el protocolo en su integridad fue aprobado por el comité de ética del Hospital de las Fuerzas Armadas HE-1.

3.2 Análisis estadísticos

Toda la información recolectada, fue colocada en formato de análisis para el software SPSS 20, con lo que se generaron las correlaciones que nos permitieron determinar cuales pudieron ser los factores de riesgo más relevantes, para la presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. Resultados generales

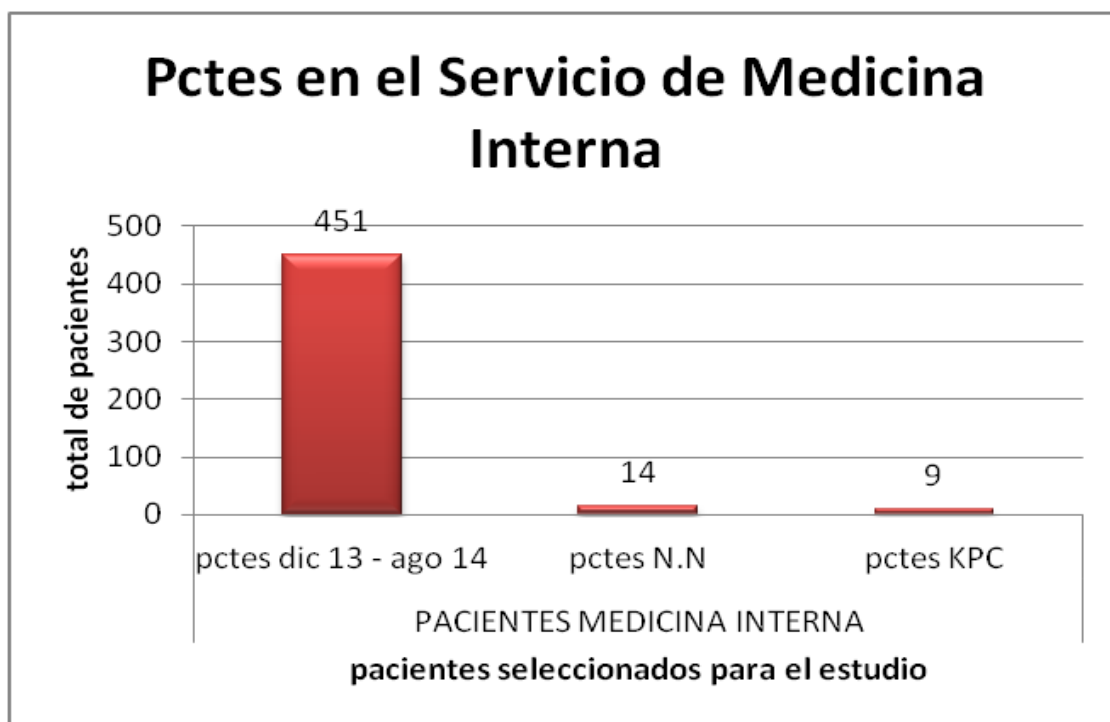
Desde el 1 de Diciembre del 2013 hasta el 1 de Julio del 2014, se encontraron 9 casos con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasa.

Una vez identificados los brotes, se tomaron medidas para su control institucional como el refuerzo de las estrategias de aislamiento del contacto, la individualización del cuidado de enfermería, una campaña de promoción del lavado, higiene de manos entre todo el personal de salud, supervisión de la limpieza y desinfección de todas las unidades y elementos médicos.

Un total de 461 pacientes ingresaron en el Servicio de Medicina Interna durante los meses de Diciembre del 2013 a Julio del 2014, de los cuales 13 pacientes presentaron cuadros de neumonía nosocomial durante su ingreso y se confirmó la presencia de un brote de infección, por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos tipo KPC en 9 pacientes, como se indica en el gráfico 1.

Gráfico 1

Número de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna desde Diciembre del 2013 hasta Agosto del 2014.



Durante este lapso de tiempo estuvieron ingresados 451 pacientes en el Servicio mencionado, de los cuales 14 fueron diagnosticados de Neumonía Nosocomial, y 9 presentaron un aislamiento de KPC positivo.

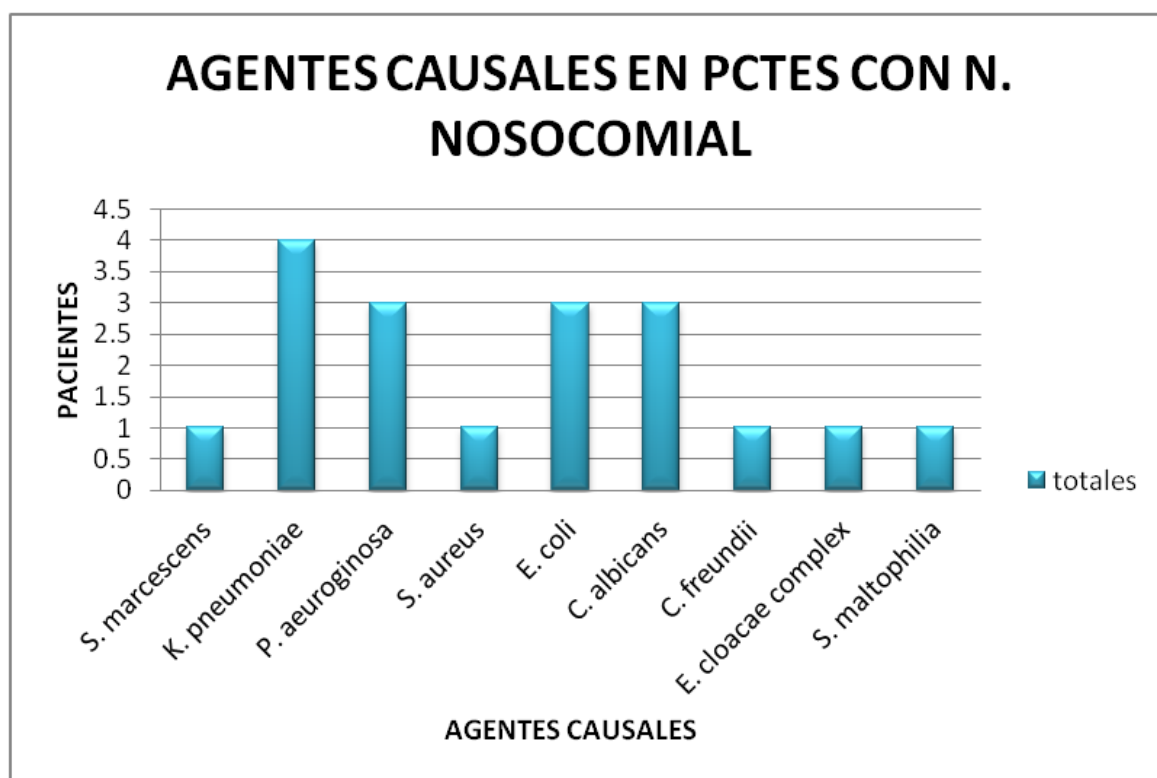
4.2. Agentes causales

De los cultivos realizados en los pacientes seleccionados con Neumonía Nosocomial, se encontró que esta era causada por varios agentes, siendo una de las más importantes, la *Klebsiella pneumoniae*, ya que en cuatro de los nueve pacientes colonizados (44.4%), fue el agente predominante.

Otros agentes, como la *Pseudomona aeuroginosa*, *Escherichia coli*, y *Candida albicans*, tuvieron un porcentaje de ataque del 33.3%,

Y se encontró además agentes no tan frecuentes como: *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, que su porcentaje de ataque fue del 11.1%, como se puede observar en el gráfico 2.

Gráfico 2

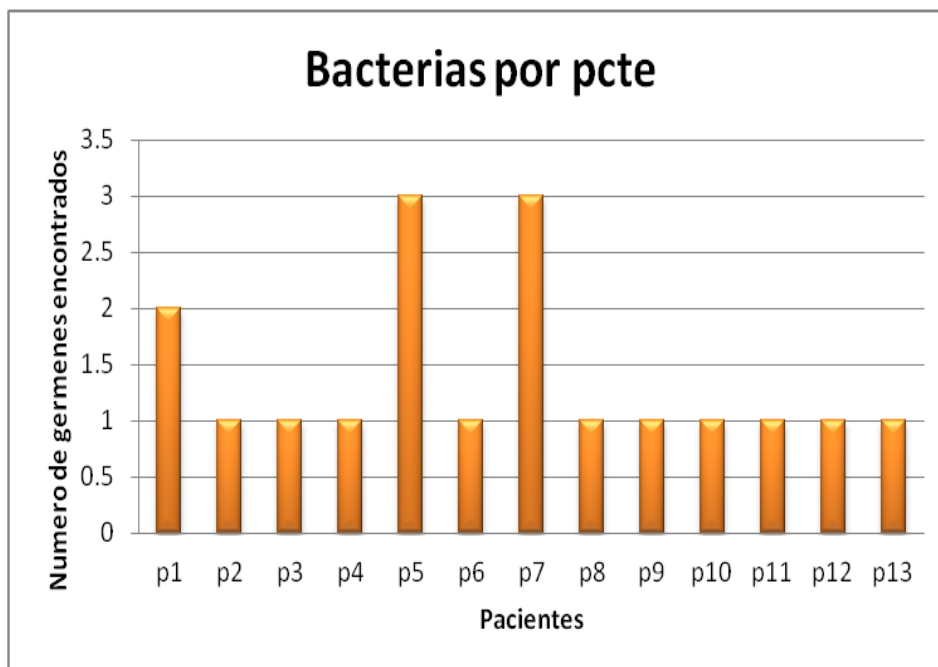


4.3. Pacientes y Gérmenes Causales

De los pacientes seleccionados para el estudio, los cuales fueron previamente diagnosticados con Neumonía Nosocomial, en los resultados obtenidos en los cultivos realizados a cada uno, se encontró que un pequeño porcentaje de pacientes fue colonizado por más de un agente causal.

Como vemos en el gráfico 3.

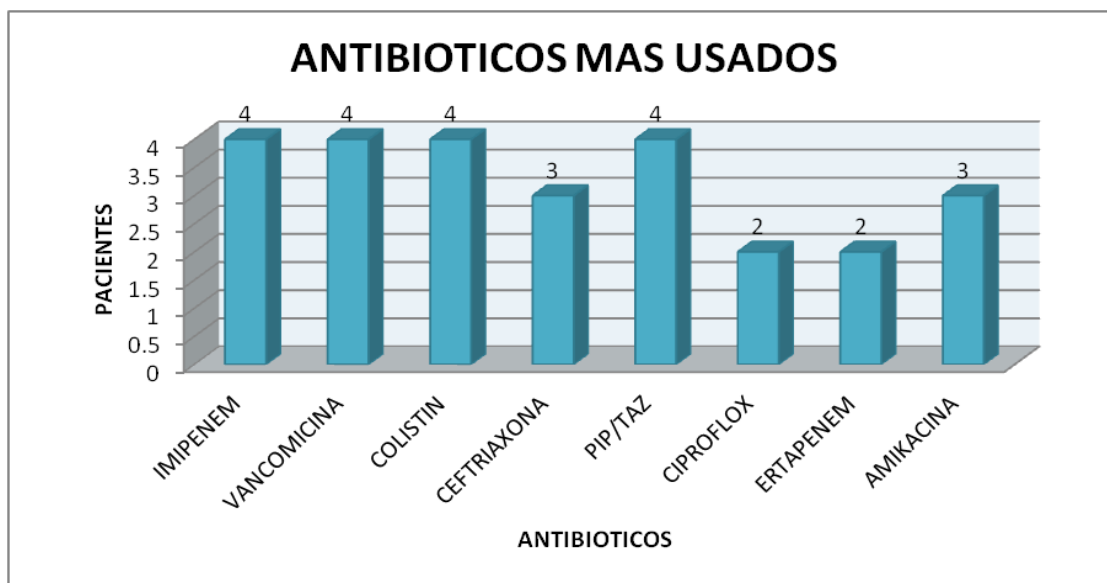
Gráfico 3



En este cuadro se ve claramente que tres de los trece pacientes (23%) fueron colonizados por más de una bacteria.

Los antibióticos son uno de los principales factores de riesgo, considerados en el presente estudio, por esta razón en el gráfico 4, se presentan los antibióticos que fueron utilizados en mayor proporción en los pacientes hospitalizados, así como la cantidad de pacientes en los que se utilizó cada uno de los mismos.

Gráfico 4



Como podemos observar, de los antibióticos más utilizados en los pacientes que se seleccionaron para el estudio, fueron: imipenem, vancomicina, colistin, y pip/taz, seguidos por antibióticos como: ceftriaxona, ciprofloxacina, ertapenem y amikacina, siendo estos antibióticos en su mayoría de amplio espectro, y que su uso es frecuente en las casas de salud, por su mecanismo de acción y su baja resistencia.

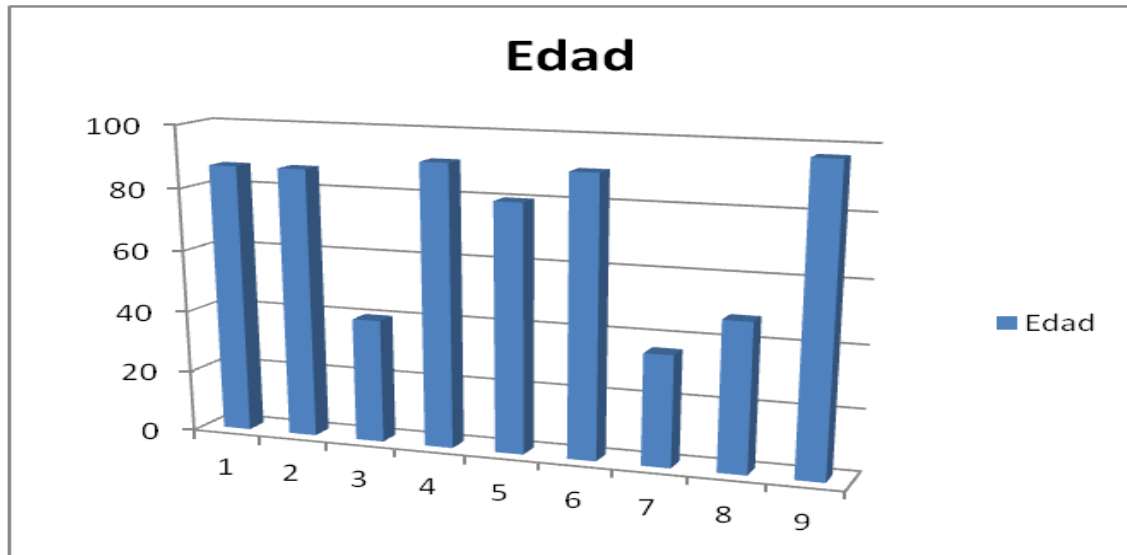
Como se puede ver además, en la mayoría de pacientes la terapia antibiótica fue rotada frecuentemente, recibiendo así varios antibióticos en un corto periodo de tiempo.

4.4. Rangos de edad por paciente que contrajeron KPC.

Los pacientes que contrajeron la infección por *Klebsiella* productora de carbapenemasa tipo KPC, en un alto porcentaje son adultos mayores, como se indica en el gráfico 5, que muestra que el rango de edad predominante es de 80 a 96 años.

Gráfico 5

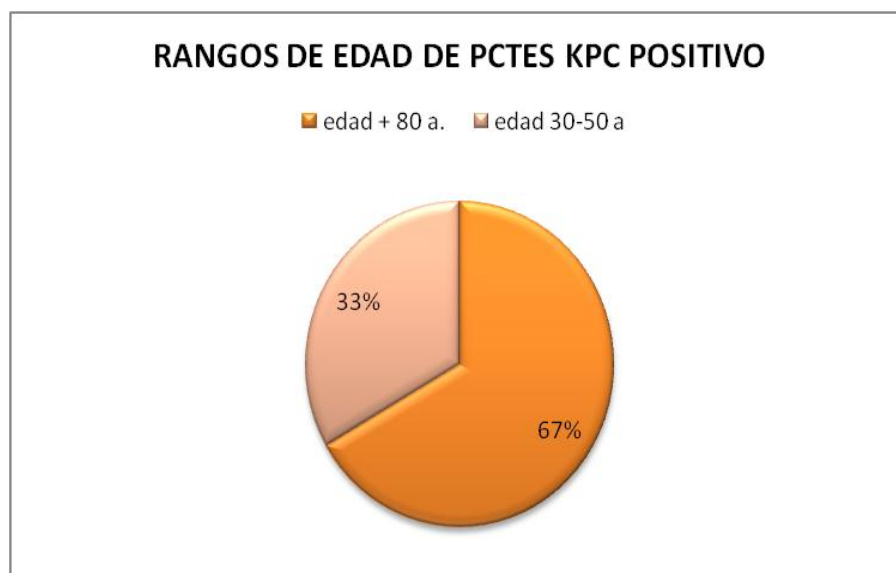
Distribución de los pacientes con asilamiento de KPC positivo según edad.



Los rangos de edad de los pacientes seleccionados para el estudio, fueron de pacientes en edades de 30 a 50 años que representan un 33%, y de más de 80 años, que son el 67%. Como se ve en el siguiente gráfico.

Gráfico 6

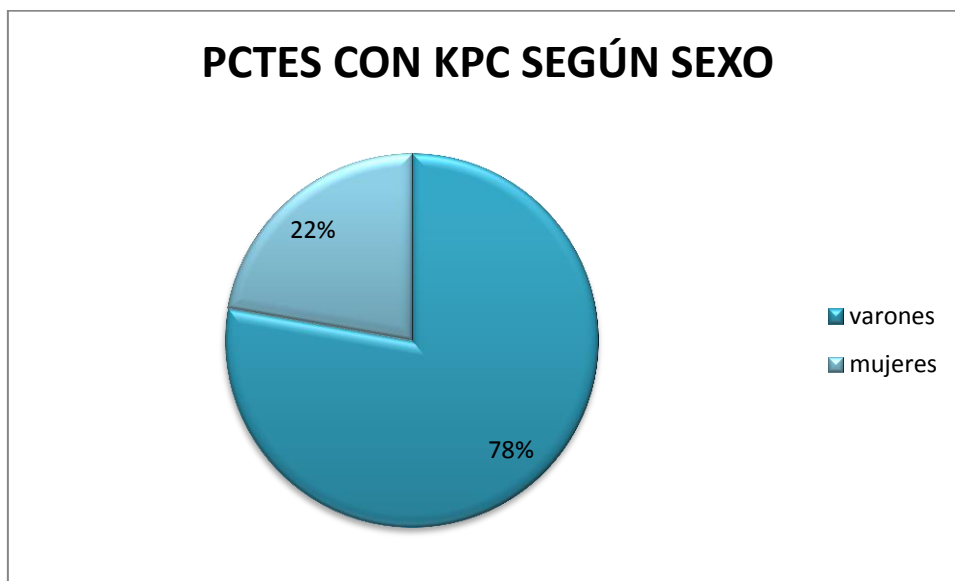
Rangos de edad de los pacientes que presentaron KPC.



4.5. Infección de pacientes por KPC según su género

Del total de pacientes con aislamiento positivo para KPC, el grupo más afectado fue el sexo masculino, con un total de siete (78%), como se observa en el gráfico 7.

Gráfico 7

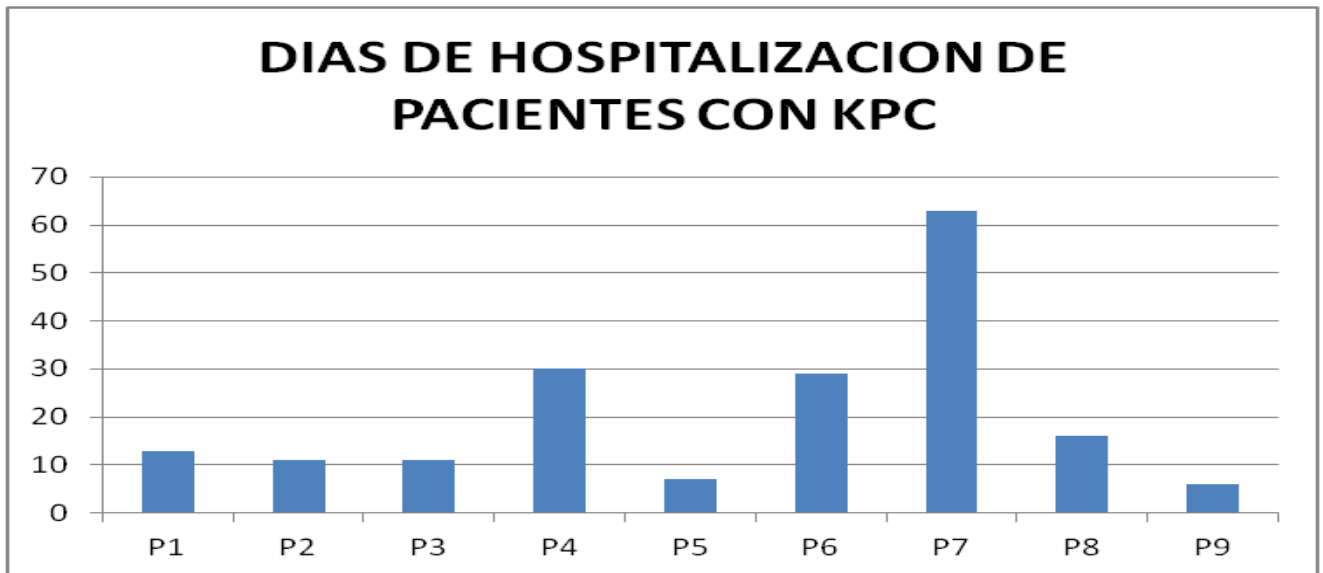


4.6. Hospitalización de pacientes en Medicina Interna

En el gráfico 8 se observa claramente los días de hospitalización de cada uno de los 9 pacientes que presentaron diagnóstico positivo para presencia de KPC. Esta información puede constituirse por sí sola como un factor de riesgo importante para la presencia de *Klebsiella* en los pacientes.

Gráfico 8

Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna



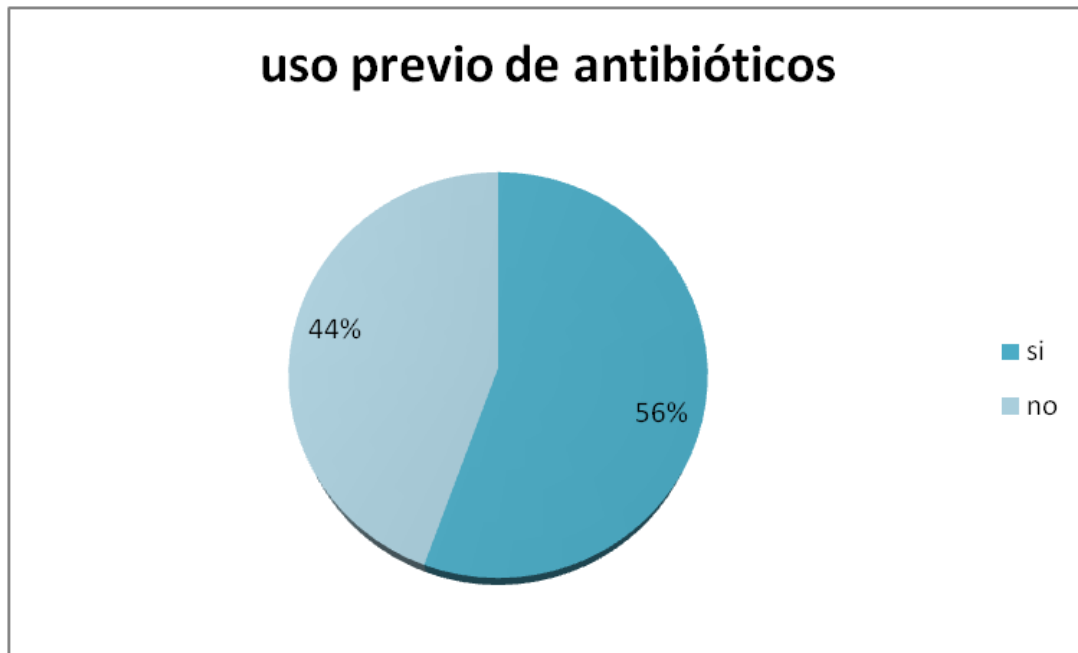
4.7. Uso previo de antibióticos en pacientes con KPC positivo.

El uso previo de antibióticos es mayor en los pacientes con aislamiento de KPC positivo. Como se demuestra en el gráfico 9.

En los resultados se ve que el uso previo de antibióticos en los pacientes, puede haber contribuido como otro factor de riesgo importante para el contagio con KPC.

Gráfico 9

El uso previo de antibióticos.



4.8. Determinación de Correlaciones

Se realizó correlaciones lineales simples para medir la intensidad y el sentido de la relación entre las variables, esto significa que al cruzar las diferentes variables, obtenemos el valor de significancia de cada una para nuestro estudio.

Este valor mientras más bajo es, mayor es el nivel de significancia que nos proporciona, como se puede observar en las tabla a continuación, la correlación entre la edad y los días de hospitalización nos da un valor de 0.248, lo que quiere decir que los pacientes a mayor edad mas probabilidad de que permanezcan mas días hospitalizados.

4.8.1. EDAD - DIAS DE HOSPITALIZACION.

Según el valor que ésta correlación nos da que es de $p= 0.248$, podríamos decir que hay una relación directa entre la edad de los pacientes y los días de hospitalización que requieren hasta la mejoría del cuadro clínico, esto se le puede atribuir a que mientras mayor es la edad del paciente, mayores son las complicaciones que pueden presentar y más largo es el tiempo del tratamiento que requieren. (ANEXO 4, tabla1)

4.8.2. EDAD – USO DE ANTIBIOTICOS.

Esta correlación es entre la edad y el uso de antibióticos, lo que nos da un valor de 0.012, indicándonos así que los pacientes adultos mayores, por ser más propensos a contraer infecciones y por sus múltiples comorbilidades, el uso de antibióticos en este grupo de edad siempre va a ser mayor. (ANEXO 4, tabla 2)

4.8.3. EDAD – DIABETES

Correlaciones entre la edad y la diabetes nos da un valor de $p= 0.205$, que significa que en pacientes de edad avanzada hay más probabilidad de que padezcan de esta enfermedad. (ANEXO 4, tabla 3)

4.8.4. EDAD – ENFERMEDAD PULMONAR.

Según la correlaciones realizada entre la edad y las enfermedades pulmonares que los pacientes padecían, nos da un valor de 0.012, siendo este un valor estadísticamente significativo ya que los pacientes de edades avanzadas poseen un riesgo mayor de padecer enfermedades pulmonares. (ANEXO 4, tabla 4)

4.8.5. EDAD – ENFERMEDAD CEREBRAL.

El resultado de $p = 0.336$, nos dice que los pacientes adultos mayores, tienen relativamente mayor riesgo de tener algún tipo de enfermedad cerebral. (ANEXO 4, tabla 5)

4.8.6. EDAD – CIRUGIA PREVIA

Siendo que los adultos mayores tienen un alto riesgo de comorbilidades, la probabilidad de que ciertas patologías se resuelvan quirúrgicamente es alto, como nos demuestra el valor en esta correlación que es de $p = 0.020$. (ANEXO 4, tabla6)

4.8.7. SEXO – DIAS DE HOSPITALIZACION

No es estadísticamente significativa esta correlación, ya que no depende mucho del sexo del paciente, sino de otros factores como su estado general al momento del ingreso, las comorbilidades que tenga, y que tan grave es el cuadro por el que ingresa, así nos demuestra el resultado de esta correlación que es de $p = 0.979$. (ANEXO 4, tabla7)

4.8.9. SEXO – DIABETES.

No hay una relación específica entre el sexo del paciente y el tener o no diabetes como morbilidad, el valor de $p = 0.626$, lo que nos indica que el riesgo de padecer diabetes es igual en hombres o mujeres (ANEXO 4, tabla9)

4.8.10. DIAS DE HOSPITALIZACION – USO DE ANTIBIOTICOS.

Al igual en esta correlación no tenemos una significancia estadística, ya que no es necesaria una estancia hospitalaria larga para utilizar antibióticos, depende

de otros factores, principalmente del cuadro por el que el paciente es ingresado en primera instancia. Así nos demuestra el valor de $p = 0.533$ (ANEXO 4, tabla10)

4.8.11. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN – ENFERMEDAD PULMONAR/ENFERMEDADES CEREBRALES.

En los pacientes que padecen enfermedades pulmonares y enfermedades cerebrales, se ha visto que aumenta su estancia hospitalaria como lo demuestran los valores de $P= 0.533$ y $P= 0.280$ respectivamente, siendo así estadísticamente significativo (ANEXO 4, tabla11 - 12)

4.8.12. USO DE ANTIBIOTICOS – DIABETES

La correlación entre el uso de antibióticos en pacientes diabéticos ha sido un dato interesante, ya que ha demostrado que en estos pacientes en quienes se sabe, tienen una mayor facilidad de contraer infecciones, el uso de antibióticos es muy frecuente. El valor de $P=0.060$, dándonos así un valor significativo. (ANEXO 4, tabla13)

4.8.13. USO DE ANTIBIOTICOS – ENFERMEDAD PULMONAR.

Al no obtener un valor de P en esta relación, nos indica que en todos los pacientes que padecen una enfermedad pulmonar tienen que recibir antibióticos en su tratamiento. (ANEXO 4, tabla14)

4.8.14. USO DE ANTIBIOTICOS – CIRUGIA PREVIA.

Pacientes quienes han sido intervenidos quirúrgicamente, en la mayoría de casos se utiliza terapia antibiótica como profilaxis o como tratamiento en el caso

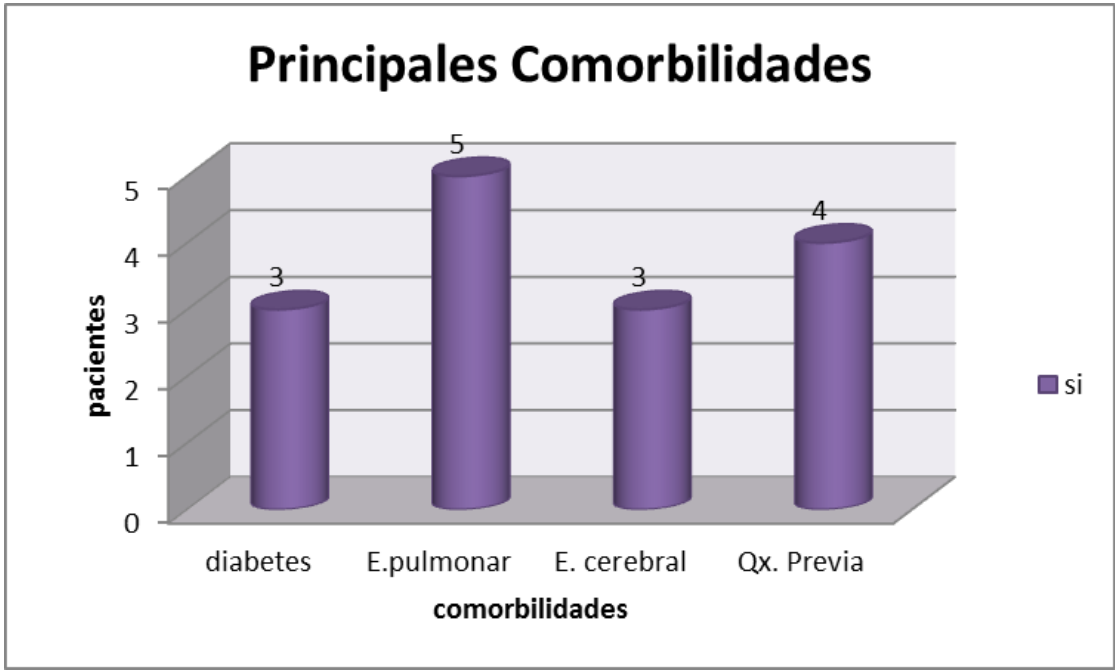
de que la cirugía haya sido causada por alguna infección. Razón por la que el valor de $P=0.125$, es un dato significativo. (ANEXO 4, tabla16).

En las correlaciones podemos ver claramente, que las variables que son estadísticamente significativas, son las variables, de la edad y el uso de antibióticos ($p=0.012$), y la edad con la enfermedad pulmonar ($p=0.012$), con lo que se puede interpretar según estos valores, es que hay una relación directa entre los pacientes de edades avanzadas, junto con la susceptibilidad de contraer enfermedades pulmonares y el uso de antibióticos, siendo pacientes propensos a constantes infecciones el uso de antibióticos de amplio espectro y la constante rotación de los mismos, se puede decir que en pacientes de edad avanzada la resistencia a antibióticos se presenta en un alto porcentaje.

4.9. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

De los 9 casos reportados con KPC positivo, cuatro se encontraban vivos al momento del egreso o al final del seguimiento. El resto, los 5 pacientes que fallecieron, todos presentaban múltiples comorbilidades: hipertensión, enfermedades pulmonares, diabetes, y cirugías previas. , como se menciona en el gráfico 10.

Gráfico 10



CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La importancia de este estudio fue principalmente la determinación de *Klebsiella productora de carbapenemasa* por primera vez en el Ecuador, ya que las bacterias multiresistentes son un motivo de gran preocupación, por que limitan las estrategias terapéuticas, causando así un alto riesgo para la vida de los pacientes.

Este grupo de bacterias comienza su diseminación en brotes, los que, si no son controlados eficazmente, pueden asentarse como endemias en las casas de salud, por el alto índice de contaminación que existe.

Los pacientes con estadía prolongada y uso previo de antimicrobianos, como es el caso de los pacientes ingresados en el Hospital de Especialidades de las FF.AA HE-1, suelen presentar bacterias multiresistentes, las cuales deben identificarse de manera temprana con el fin de instaurar un tratamiento individualizado y, simultáneamente, establecer medidas de control que permitan evitar la diseminación.

Desafortunadamente, en los últimos diez años la prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas (EPC) ha aumentado considerablemente, dejando así a los médicos con un armamento terapéutico muy limitado.

El mayor número de aislamientos de KPC provino de muestras de esputo de pacientes con Neumonía Nosocomial y en los cuales no se encontraba una

evolución favorable y de los cuales cinco de los trece pacientes se encontró aislamiento de KPC positivo, y los cuatro pacientes restantes se encontró un aislamiento positivo a su reingreso después de haber ingresado a quirófano para resoluciones quirúrgicas a sus morbilidades.

A diferencia de estudios como el realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, donde los casos que se presentaron fueron en un mayor porcentaje de mujeres (CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA, 2009-2010), en este estudio, la mayoría de los casos en donde se aisló la bacteria fue de varones, y en quienes la mortalidad fue del 42%.

Como se puede ver claramente, en el intento de reducir la mortalidad que se asocia, con la contaminación por KPC, las únicas variables que pueden ser modificadas, son el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano y la apropiada selección del mismo, ya que cada vez el tratamiento de las infecciones constituye un gran desafío debido al continuo aumento en los pacientes inmunosuprimidos, la ventaja de las bacterias para mutar y su poder de adaptación a las amenazas antibacterianas, causando un alto índice de resistencia.

Las enterobacterias productoras de KPC, son una amenaza por la dificultad que presentan para el diagnóstico y su difícil tratamiento, la presencia de KPC está asociada a una alta mortalidad, especialmente en casos de pacientes con múltiples factores de riesgo asociados.

Es por ello que la detección precoz o la sospecha de este tipo de resistencia es crítica y debe ser realizada con la mayor precisión diagnóstica por parte de los laboratorios de microbiología clínica.

Según los resultados del presente estudio, entre los pacientes mayores de 80 años, así como en aquellos que presentaron bacteriemias, múltiples comorbilidades, y choque séptico, la mortalidad llegó al 55.5%, así como los estudios revisados podemos ver que la mortalidad siempre es en un alto porcentaje. Por ejemplo en Perú, se encontró una mortalidad de 30%, y superior al 50% en caso de pacientes sépticos (Jorge Velasquez, 2013), en Bogotá la mortalidad ascendió a un 64.4%, (CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA, 2009-2010), en Panamá la tasa de letalidad fue del 58%. (Silvio Vega, 2011)

Se aprecia la notable tasa de mortalidad en los pacientes portadores de KPC, con un pronóstico sombrío. Ahí radica la importancia de la detección temprana los brotes para controlar la diseminación.

Como coincide con estudios realizados en Bogotá, Panamá y Perú, y como se ha comentado previamente, el éxito para el control de los brotes radicó principalmente en la identificación temprana, permitiendo así aplicar las medidas respectivas de control.

La naturaleza del presente estudio permitió dilucidar factores de riesgo asociados a la contaminación de los pacientes previamente ingresados, como fueron la relación entre la edad del paciente y el uso de varios tratamientos antibióticos, así como pacientes cuya edad supera los 80 años y fueron

diagnosticados previamente con enfermedades pulmonares. Cabe resaltar que de los nueve pacientes con aislamiento positivo de KPC, cuatro de ellos tuvieron un aislamiento únicamente en el sitio quirúrgico y de los cuales ninguno falleció.

Después de la implementación de estos mecanismos de control, los brotes fueron controlados, lográndose una reducción total en el número de casos.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. Los primeros aislamientos de KPC se iniciaron en Diciembre del año 2013 y el número de cultivos positivos se incrementan a partir del mes de enero de 2014.
2. La afectación global de ataque de acuerdo a la condición de ingreso del paciente, fue de nueve (9) pacientes con KPC positivo, de 461 pacientes que fue el total de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, estos nueve pacientes, padecían múltiples comorbilidades, eran pacientes de edades avanzadas en su mayoría y habían recibido varios tipos de tratamiento antibiótico para ese tiempo, por lo tanto fueron mayormente afectados por su combinación con varios factores de riesgo.
3. En un alto porcentaje los días de estadía hospitalaria de los pacientes seleccionados, ingresados en el Servicio de Medicina Interna fue alta, la mayoría permanecen dentro de las instalaciones hospitalarias por más de diez días, lo cual es un importante factor de riesgo para contraer infecciones nosocomiales
4. De los casos investigados, trece (13) pacientes presentaron Neumonía Nosocomial, de los cuales en nueve el cuadro se complicaron por colonización con KPC.
5. En el estudio de los pacientes seleccionados, de nueve (9) pacientes en los que el aislamiento de KPC fue positivo, cinco (5) pacientes fallecieron.

6. El sexo más afectado en el estudio es el sexo masculino, de nueve (9) pacientes infectados, siete (7) de ellos fueron varones.
7. La Neumonía Nosocomiales fue la infección hospitalaria que más se desarrolló en los pacientes en un 2.8% (13 pacientes). Sigue en su orden las Bacteriemias primaria de KPC confirmada por laboratorio con un 2,0% (9 pacientes).
8. Todos los pacientes afectados tenían comorbilidades importantes; el 33.3% padecían diabetes, el 55.5 % padecían enfermedades pulmonares, el 33.3 % padecían de afecciones cerebrales y un 44.4% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente.
9. Los días de estancia hospitalaria de éstos pacientes fueron de 1 a 63 días/paciente. Con un promedio de 21 días/pacientes.
10. Las defunciones se presentaron mayormente en el grupo de edad de 80 a 96 años en un 55.5 %.
11. Los factores de riesgo más relevantes identificados como predictores de colonización o infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos son el status funcional del individuo al momento del diagnóstico, (incluyendo la enfermedad de base y las comorbilidades), los factores de riesgo que se detectaron en el paciente (edad, los días de hospitalización, la historia de exposición a antibióticos de amplio espectro en particular quinolonas y cefalosporinas de tercera generación) el uso prolongado de catéteres y sondas, y su antecedente cercano de estancia en la UCI

CAPÍTULO VII

ANEXOS:

Anexo 1

CUESTIONARIO (CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE Y/O FAMILIARES)

1. EDAD DEL PACIENTE
2. SEXO DEL PACIENTE
3. CUANTAS HOSPITALIZACIONES PREVIAS HA TENIDO.
4. USTED HA SIDO DIAGNOSTICADO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS.
5. HA RECIBIDO TERAPIA ANTIBIÓTICA PREVIA
6. AL CUANTO TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN, USTED ¿RESEMPTE SÍNTOMAS QUE DEMOSTRABAN COMPLICACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO.
7. LOS CULTIVOS QUE LE HAN REALIZADO, FUERON POSITIVOS.
8. EN LA PLACA DE TORAX, LOS DOCTORES LE COMENTARON QUE ENCONTRARON ALGO ANORMAL.
9. LOS SÍNTOMAS QUE PRESENTABA, MEJORARON DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ELEGIDO.

Anexo 2

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:

Durante mi rotación en el Hospital de las Fuerzas Armadas de Quito HE-1, tuve conocimiento del primer caso diagnosticado de KPC en un paciente que presentaba Neumonía Nosocomial el cual posteriormente en el cultivo de esputo se confirmó el diagnóstico, por lo que empecé a recolectar los exámenes de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, con

el diagnóstico de Neumonía Nosocomial, gracias a la ayuda de los Servicios de laboratorio clínico e Inmunología, en donde me facilitaron los resultados de los diferentes cultivos realizados.

Además se recolectaron las radiografías realizadas a los diferentes pacientes, para constatar la evolución de los mismos ya sea esta favorable o desfavorable.

Anexo 3:

Tablas:

Tabla 1

PACIENTES MEDICINA INTERNA		
pctes dic 13 - ago 14	pctes N.N	pctes KPC
451	14	9

Tabla 2

PCTES CON KPC SEGUN SEXO	
FEMENINO	2
MASCULINO	7

Tabla 3

DIAS DE HOSPITALIZACION DE PACIENTES CON KPC	
P1	13
P2	11
P3	11
P4	30
P5	7
P6	29
P7	63
P8	16
P9	6

Tabla 4

USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	
si	5
no	4

Tabla 5

RANGOS DE EDAD DE PCTES KPC POSITIVO	
edad + 80 a.	6
edad 30-50 a	3

Tabla 6

COMORBILIDADES							
ID	Codigo pacie	Edad	Sexo	Diabetes	E. pulmonar	E. cerebral	Qx. Previa
1	2454	87	f	si	si	si	no
2	227062	87	m	no	no	si	no
3	284029	40	m	no	no	no	si
4	82024	91	m	no	si	no	si
5	60165	80	m	si	si	si	no
6	75693	90	f	no	si	no	no
7	328087	36	m	no	no	no	si
8	476292	48	m	no	no	no	si
9	67710	97	m	si	si	no	no

Tabla 7

DNI	ANTIBIOTI																	
	IMIPENEM	VANCO	COLISTIN	MEROPEN	MEROPENEM	CEFTRIAXONA	PIP/TAZ	MOXI	CIPRO	ERTAPENEM	PENICILINA	GENTA	AMPI/SULB	AMIKACINA	LEVOFLOX	NITRO	METRO	TIGECICLINA
P1	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P2	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P3	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P4	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P5	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
P6	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO
P7	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI
P8	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO
P9	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Anexo 4
CORRELACIONES:

TABLA 1

EDAD - DIAS DE HOSPITALIZACION

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	84.819	12.266		6.915	.000	55.814	113.825
DHosp	-.577	.458	-.430	-1.261	.248	-1.660	.505

a. Dependent Variable: Edad

TABLA 2

EDAD – USO DE ANTIBIÓTICOS.

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	125.250	16.399		7.638	.000	86.474	164.026
UAntibio	-36.250	10.735	-.787	-3.377	.012	-61.635	-10.865

a. Dependent Variable: Edad

TABLA 3

EDAD – DIABETES

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	110.667	28.102		3.938	.006	44.216	177.117
Diabe	-22.667	16.225	-.467	-1.397	.205	-61.032	15.698

a. Dependent Variable: Edad

TABLA 4

EDAD – ENFERMEDAD PULMONAR.

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	125.250	16.399		7.638	.000	86.474	164.026
Epulmonar	-36.250	10.735	-.787	-3.377	.012	-61.635	-10.865

a. Dependent Variable: Edad

TABLA 5

EDAD – ENFERMEDAD CEREBRAL.

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	102.333	29.600		3.457	.011	32.341	172.326
Ecereb	-17.667	17.089	-.364	-1.034	.336	-58.077	22.743

a. Dependent Variable: Edad

TABLA 6

EDAD – CIRUGIA PREVIA

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	19.300	18.863		1.023	.340	-25.304	63.904
QXprevia	34.450	11.551	.748	2.982	.020	7.136	61.764

a. Dependent Variable: Edad

TABLA 7**SEXO – DIAS DE HOSPITALIZACION****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1.783	.247		7.223	.000	1.199	2.367
DHosp	.000	.009	-.010	-.028	.979	-.022	.022

a. Dependent Variable: Sexo

TABLA 8**SEXO – USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS.****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1.200	.424		2.828	.025	.197	2.203
UAntibio	.400	.278	.478	1.440	.193	-.257	1.057

a. Dependent Variable: Sexo

TABLA 9**SEXO – DIABETES.****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1.500	.567		2.646	.033	.159	2.841
Diabe	.167	.327	.189	.509	.626	-.607	.941

a. Dependent Variable: Sexo

TABLA 10**DIAS DE HOSPITALIZACION – USO DE ANTIBIOTICOS.****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	8.750	19.236		.455	.663	-36.735	54.235
UAntibio	8.250	12.593	.240	.655	.533	-21.527	38.027

a. Dependent Variable: DHosp

TABLA 11**DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN – ENFERMEDAD PULMONAR****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	8.750	19.236		.455	.663	-36.735	54.235
Epulmonar	8.250	12.593	.240	.655	.533	-21.527	38.027

a. Dependent Variable: DHosp

TABLA 12**DÍAS DE HOSPITALIZACION – ENFERMEDAD CEREBRAL.****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	-5.167	21.402		-.241	.816	-55.774	45.440
Ecereb	15.500	12.356	.428	1.254	.250	-13.718	44.718

a. Dependent Variable: DHosp

TABLA 13**USO DE ATIBIOTICOS – DIABETES****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	.333	.535		.624	.553	-.931	1.597
Diabe	.667	.309	.632	2.160	.068	-.063	1.396

a. Dependent Variable: UAntibio

TABLA 14**USO DE ANTIBIOTICOS – ENFERMEDAD PULMONAR.****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	.000	.000		.	.	.000	.000
Epulmonar	1.000	.000	1.000	.	.	1.000	1.000

a. Dependent Variable: UAntibio

TABLA 15**USO DE ANTIBIOTICOS – ENFERMEDAD CEREBRAL****Coefficients^a**

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1.167	.681		1.712	.131	-.445	2.778
Ecereb	.167	.393	.158	.424	.685	-.764	1.097

a. Dependent Variable: UAntibio

TABLA 16

USO DE ANTIBIOTICOS – CIRUGIA PREVIA.

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	2.300	.515		4.462	.003	1.081	3.519
QXprevia	-.550	.316	-.550	-1.742	.125	-1.296	.196

a. Dependent Variable: UAntibio

Bibliografía

- Guía para el control de Enterobacterias resistentes al Carbapenem. (2012). *Intramed*.
- Alberto, M. J., Minoli, M. J., Garutti, A. B., & Aiassa. (2010). Búsqueda de KPC y Metaloβlactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital. *Supervisión Microbiología. Servicio de Bioquímica. Hospital Córdoba. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina*.
- Burgess, G. C. (2012). Treatment of *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Biomed central*.
- CLAUDIA JANNETH LINARES MIRANDA, C. H. (2009-2010). FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION O COLONIZACION POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A CARBAPENEMICOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL. BOGOTÁ.
- COMITÉ DE INFECTOLOGÍA CRÍTICA, S. (s.f.). GUÍAS PARA EL CONTROL DE INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS. *Adaptadas de las Guías del Centre for Disease Control and Prevention (CDC) y del Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*.
- DRA. DIANA GOMEZ; LIC. SILVINA LAVAYEN; TCO MARCELO ZOTTA. (2010). ARGENTINA ALERTA CARBAPENEMASAS. ARGENTINA.
- Dres. Daniela Paniel¹, Verónica Seija², Jimena Prieto³, Rafael Vignoli⁴, Julio Medina⁵, Eduardo Savio⁶. (s.f.). Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa). *Rev. Tendencias, 2011 (IN PRESS)*.
- Jorge Velasquez, R. H. (2013). *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Rev Soc Perú Med Interna*, 192.
- Juan Carlos Cataño Correa, Lina María Echeverri Toro. (2011). *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *IATREIA- REVISTA MEDICA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA*.
- Malbràn, D. C. (2010). *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASA. *Control externo de Calidad del Servicio Antimicrobianos, INEI-ANLIS*.
- MIRANDA, C. J. (2011). FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION O COLONIZACIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE A CARBAPENEMICOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL BOGOTÁ.
- Monge, K. M. (2013). CARBAPENÉMICOS: TIPOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX*.

Ryan S. Arnold, MD,¹ Kerri A. Thom, MD, MS,² Saarika Sharma, MD MA,⁴ Michael Phillips, MD,⁴ J. Kristie Johnson, PhD,³ and Daniel J. Morgan, MD. (2011). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria.

Silvio Vega, A. C. (2011). BROTE DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO METROPOLITANO EN PANAMA:.